

## NOUVEAU PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES STYRYLE PYRAZOLES, ISOXAZOLES et ISOTHIAZOLES

La présente invention est relative à un nouveau procédé de synthèse de dérivés styryle isoxazoles, styryle pyrazoles et styryle isothiazoles.

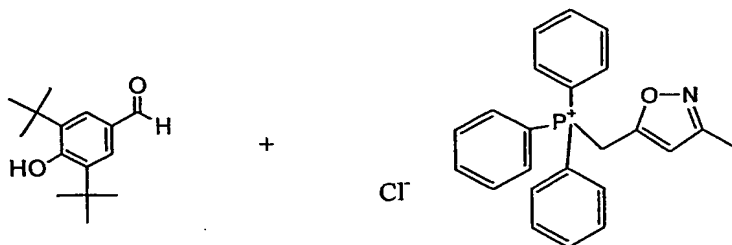
5 La présente invention a en particulier pour objet un procédé d'obtention de composés de la famille des styryle isoxazoles, styryle pyrazoles et styryle isothiazoles en une étape de synthèse suivie d'une recristallisation en milieu basique alcoolique, faisant office de déshydratation et de purification. Ce procédé concerne en particulier l'obtention du (E)-5-[2-(3,5-Di-tert-butyl-4-  
10 hydroxyphényl)vinyl]-3-méthylisoxazole également nommé 5-[ $\beta$ -(4'-hydroxy-3',5'-bis(1,1-diméthyléthyl)phényl)éthényl]-3-méthylisoxazole.

Des composés styryle isoxazoles, styryle pyrazoles et styryle isothiazoles, et en particulier le (E)-5-[2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)vinyl]-3-méthylisoxazole, ont été décrits dans le brevet EP 0 245 825. Ces composés,  
15 inhibiteurs de 5-lipoxygénase et de cyclooxygénase sont susceptibles d'être utilisés dans une composition pharmaceutique. Ils ont également des propriétés d'écran solaire. En particulier, ils sont susceptibles d'entrer dans la composition de formulations pharmaceutiques pour le traitement de l'inflammation, de l'arthrite, des ulcères, des allergies, de l'asthme, du psoriasis, d'états cardiovasculaires chez les  
20 mammifères. Ils sont également utilisés dans des compositions pour la protection contre la lumière ultraviolette.

La synthèse des dérivés de styryle isoxazole décrite dans le brevet EP 0 245 825 peut être faite selon trois approches. En particulier dans le cas du (E)-5-[2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)vinyl]-3-méthylisoxazole, les trois schémas de  
25 synthèse suivants sont possibles :

I Réaction de wittig entre l'aldéhyde (3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzaldéhyde) et le triphénylphosphonium du 3,5 diméthylisoxazole

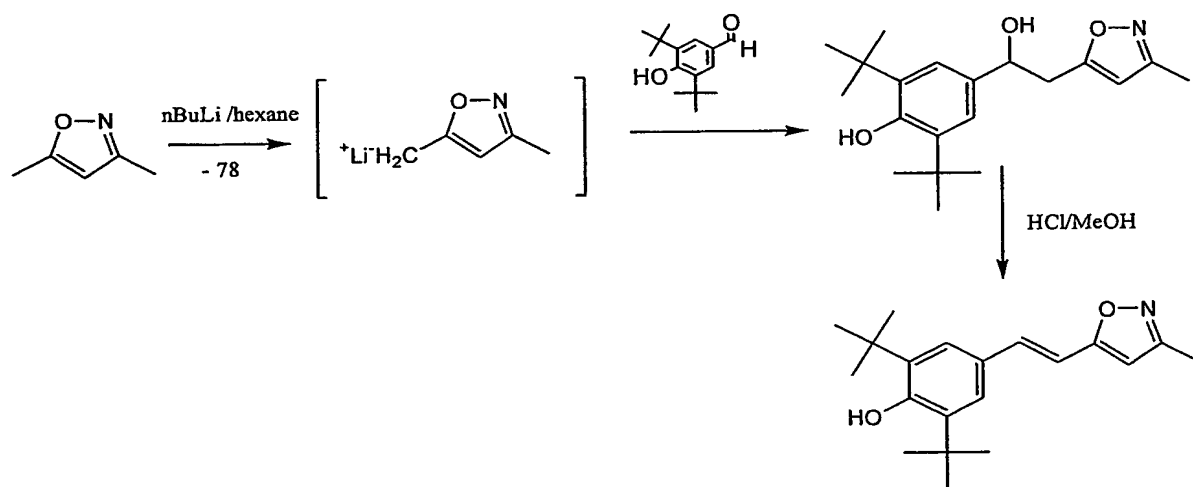
2



## II Procédé en deux étapes comprenant :

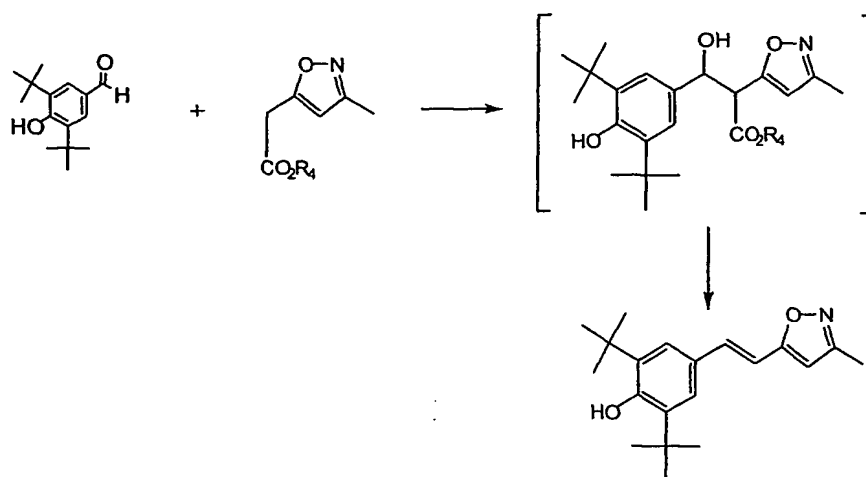
5 - Une réaction entre l'aldéhyde (3,5-di-tert-butyl-4 hydroxybenzaldehyde) et le sel de lithium du 3,5 diméthylisoxazole suivie d'une chromatographie sur colonne de gel de silice.

- Une seconde étape comprenant le traitement du produit résultant de la première étape avec de l'acide chlorhydrique dans du méthanol pour obtenir après  
10 purification sur colonne de gel de silice le composé souhaité, avec un rendement de 49%.



15 **III** Une troisième approche consiste à faire réagir l'aldéhyde (3,5-di-tert-butyl-4 hydroxybenzaldehyde) avec un dérivé 3 carboxylate de l'isoxazole. Après condensation il est effectué une déshydratation et une décarboxylation.

3

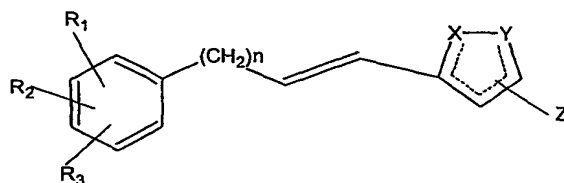


Les mêmes schémas de synthèse permettent d'accéder aux dérivés styryle pyrazoles et styryle isothiazoles.

Si les procédés de l'art antérieur permettent d'obtenir les dérivés styryle isoxazoles, styryle pyrazoles et styryle isothiazoles ils présentent l'inconvénient de nécessiter d'avoir recours à plusieurs étapes et/ou à des purifications par chromatographie afin d'obtenir un produit pur.

La demanderesse s'est fixée pour objectif de mettre au point un procédé de préparation de dérivés styryle isoxazoles, styryle pyrazoles et styryle isothiazoles comportant un nombre limité d'étapes et permettant d'obtenir un produit présentant une pureté satisfaisante sans avoir besoin de recourir à des étapes de purification compliquées et/ou coûteuses.

Le procédé de synthèse selon l'invention s'applique à la préparation de composés répondant à la formule (I) ci-dessous



(I)

dans laquelle :

$R_1, R_2, R_3$ , en position 2, 3, 4, 5, ou 6 du noyau phényl, identiques ou différents, sont choisis parmi : l'atome d'hydrogène ; les alkyles en  $C_1-C_6$  ; les alcényles en  $C_2-C_6$  ; les alcynyles en  $C_2-C_6$  ; les halogènes, les halogénoalkyles en  $C_1-C_6$  ; -OH ; les groupements -OR', -SH, -SR', -SeH, -SeR', -C(O)R', -NHC(O)R', -C(S)R', -NHC(S)R', -CN dans lesquels R' représente un groupement choisi parmi les alkyles en  $C_1-C_6$ , les alcényles en  $C_2-C_6$ , les alcynyles en  $C_2-C_6$  ; les groupements -C(O)OR'', -OC(O)R'', -NR''R''' dans lesquels R'' et R''', identiques ou différents représentent un groupement choisi parmi l'atome d'hydrogène, les alkyles en  $C_1-C_6$ , les alcényles en  $C_2-C_6$ , les alcynyles en  $C_2-C_6$  ;

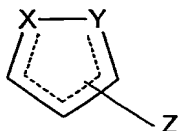
10 X et Y représentent un couple d'atomes choisi parmi : (NR<sub>4</sub>, N) (cycle pyrazole), (O, N) (cycle isoxazole), (S, N) (cycle isothiazole), R<sub>4</sub> étant choisi parmi : l'atome d'hydrogène ; les alkyles en  $C_1-C_6$  ; les groupements CH<sub>2</sub>-OR<sub>5</sub>, les groupements C(O)OR<sub>5</sub> dans lesquels R<sub>5</sub> est choisi parmi l'atome d'hydrogène, un groupement alkyle en  $C_1-C_6$ , un groupement benzyle ;

15 l'hétérocycle est relié au noyau phényl par sa position 3 ou 5 dans le cas du cycle pyrazole, par sa position 5 dans le cas des cycles isoxazole et isothiazole ;  
n représente un entier choisi parmi 0, 1, 2, 3, 4, 5 et 6 ;

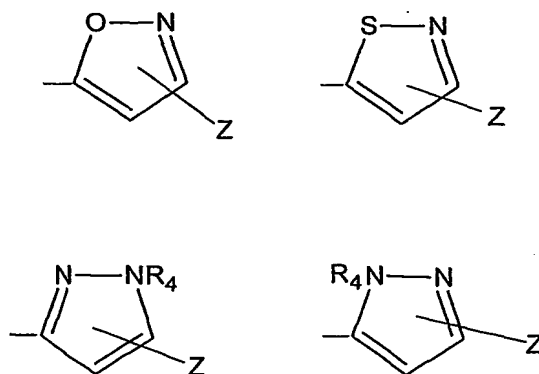
Z, en position 3 ou 4 du cycle isoxazole, pyrazole ou isothiazole, représente un groupement choisi parmi : l'atome d'hydrogène ; les alkyles en  $C_1-C_6$  ;  
20 les alcényles en  $C_2-C_6$  ; les alcynyles en  $C_2-C_6$  ; les halogènes ; les halogénoalkyles en  $C_1-C_6$  ; -OH ; les groupements -OR', -SH, -SR', -SeH, -SeR', -C(O)R', -NHC(O)R', C(S)R', -NHC(S)R', -CN dans lesquels R' représente un groupement choisi parmi les alkyles en  $C_1-C_6$ , les alcényles en  $C_2-C_6$ , les alcynyles en  $C_2-C_6$  ; les groupements -C(O)OR'', -OC(O)R'', -NR''R''' dans lesquels R'' et R''', identiques ou différents  
25 représentent un groupement choisi parmi l'atome d'hydrogène, les alkyles en  $C_1-C_6$ , les alcényles en  $C_2-C_6$ , les alcynyles en  $C_2-C_6$ .

Les termes alkyle, alcényle et alcynyle employés dans la présente invention désignent indifféremment des radicaux linéaires ramifiés ou cycliques.

L'hétérocycle représenté par la formule ci-dessous :



représente selon l'invention un groupement choisi parmi :



De façon préférentielle, le procédé selon la présente invention

- 5 s'applique à la préparation des produits répondant à la formule (I) ci-dessus, dans lesquels une ou plusieurs des conditions ci-dessous sont remplies :

$R_1, R_2, R_3$ , sont en position 3, 4, ou 5 du noyau phényl ;

- $R_1, R_2, R_3$ , sont choisis parmi : l'atome d'hydrogène ; les alkyles en  $C_1-C_6$  ; les halogènes ; les halogénoalkyles en  $C_1-C_6$  ; -OH ; les groupements -OR', dans lesquels R' représente un groupement choisi parmi les alkyles en  $C_1-C_6$  ; les groupements -OC(O)R'', dans lesquels R'' représente un groupement choisi parmi l'atome d'hydrogène, les alkyles en  $C_1-C_6$  ;

$X = O$  ;  $Y = N$  ;

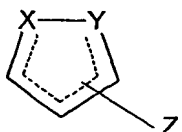
$n=0$  ;

- 15 Z est en position 3 de l'hétérocycle,

Z représente un groupement choisi parmi : les alkyles en  $C_1-C_6$  ; les halogènes ; les halogénoalkyles en  $C_1-C_6$ .

De façon avantageuse, l'une au moins des conditions ci-dessous est remplie :

- 20 l'hétérocycle représenté par la formule :



est un dérivé Z-substitué de 5-isoxazole ;

R<sub>1</sub> en position 3 est un groupement tert-butyle ;

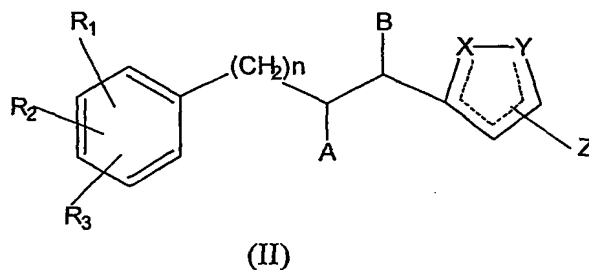
R<sub>2</sub> en position 4 est un groupement hydroxyle ;

5 R<sub>3</sub> en position 5 est un groupement tert-butyle ;

Z en position 3 est un groupement méthyle.

Encore plus préférentiellement, l'invention s'applique à la préparation du (E)-5-[2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)vinyl]-3-méthylisoxazole.

10 Le procédé objet de la présente invention se caractérise en ce qu'il comporte au moins une étape consistant à traiter le produit répondant à la formule (II) ci-dessous dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X, Y, Z et n ont la même définition que dans la formule (I) ci-dessus, dans de l'alcool en présence d'une base pour obtenir le produit de formule (I) :

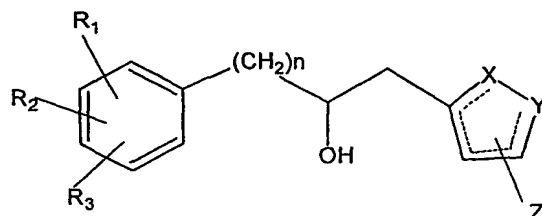


15 A et B étant choisis de telle sorte que l'un de A et de B est H, l'autre étant -OH.

Dans le cas des dérivés de formule (I) dans lesquels n=0, le procédé se rapproche de celui développé par Warnert Lambert dans le brevet EP 0 245 825 en  
20 ce qu'il comporte le passage par un intermédiaire commun, mais il en diffère dans le nombre d'étapes, le traitement et la purification. En effet, l'alcool (II) est soumis à un traitement en milieu basique alcoolique avec le double objectif de : 1) déshydrater l'hydroxyle (II), 2) faire cristalliser le produit (I) et par là même éliminer dans les eaux mères les impuretés, ce qui permet d'éviter une chromatographie sur colonne.  
25 Une recristallisation en milieu alcoolique peut éventuellement compléter ce procédé pour conduire au produit (I).

Par rapport aux procédés de l'art antérieur, le procédé selon l'invention se distingue par les avantages suivants : meilleur rendement, nombre d'étapes réduit, meilleure faisabilité à l'échelle industrielle.

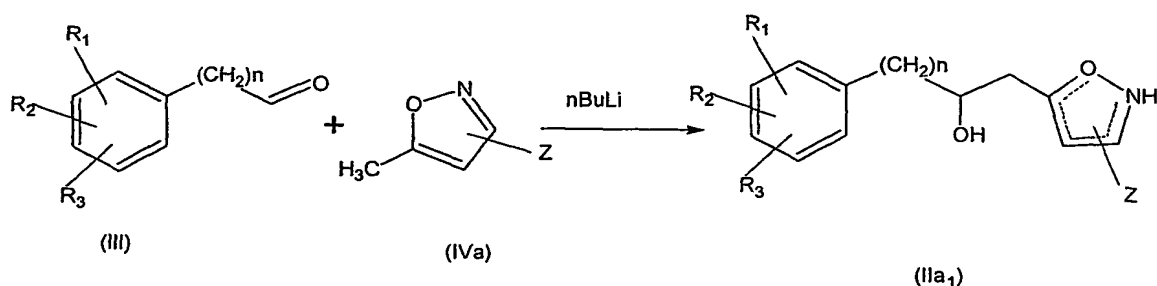
- Préférentiellement, le composé de formule (II) répond à la formule
- 5 (IIa) ci-dessous dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X, Y et Z ont la même définition que dans la formule (I) :



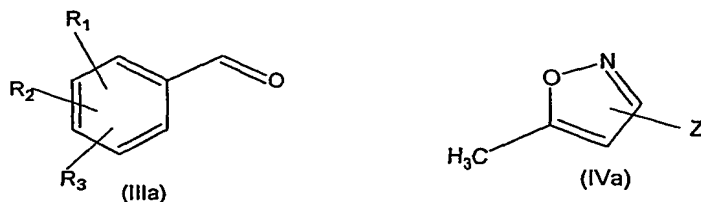
(IIa)

Cette variante représente le cas où  $A=OH$ ,  $B=H$ .

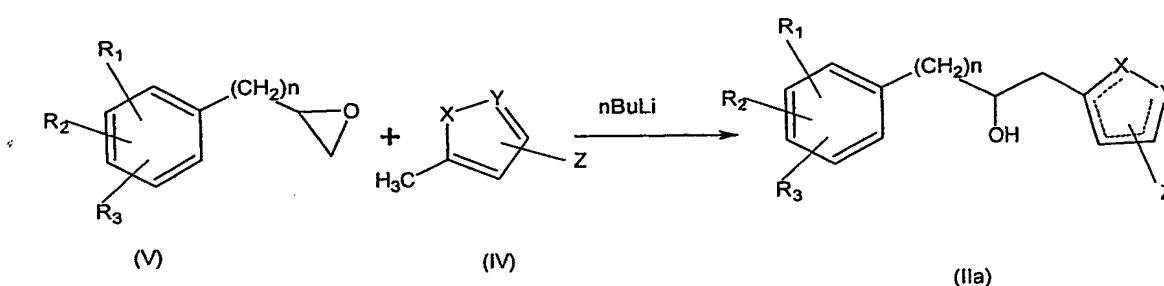
- Avantageusement, selon cette variante de l'invention, dans le cas où  $X=O$  et  $Y=N$ , le composé de formule (IIa) est préparé par un procédé consistant à faire réagir l'aldéhyde (III) et le sel de lithium de l'hétérocycle (IVa) :



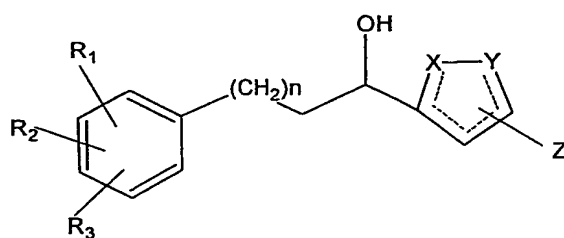
- Plus particulièrement, dans le cas où  $n=0$ , le composé de formule
- 15 (II) est préparé par un procédé consistant à faire réagir l'aldéhyde (IIIa) et le sel de lithium du dérivé 5-méthylisoxazole (IVa) :



Dans le cas où (X,Y) représente (S, N) ou (NR<sub>4</sub>, N), R<sub>4</sub> ayant la même définition que ci-dessus, on peut accéder aux molécules cibles (IIa) en faisant réagir des dérivés du phényl oxirane (V) sur le sel de lithium du dérivé 5-isothiazole (composé (IV) avec X = S et Y = N) et sur le sel de lithium du dérivé 5-pyrazole (composé (IV) avec (X,Y) = (NR<sub>4</sub>, N)), suivant le schéma ci-dessous ci-dessous. De telles synthèses sont décrites en particulier dans : Ramacciotti, Alessio; Fiaschi, Rita ; Napolitano, Elio ; *Tetrahedron asymetry* ; 1996 ; 1101-1104 :



10 Dans le cas où le composé de formule (II) répond à la formule (IIb) ci-dessous dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> X, Y et Z ont la même définition que dans la formule (I) :



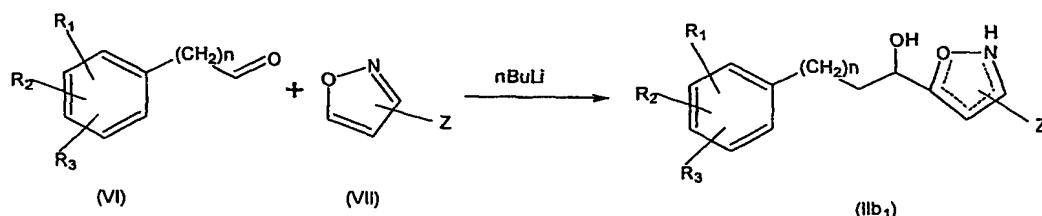
15

(IIb)

le produit (IIb) est avantageusement préparé par un procédé caractérisé en ce que :

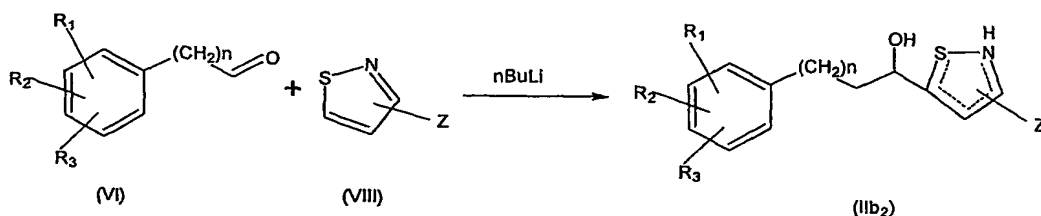
20 dans le cas où X = O et Y = N, on fait réagir l'aldéhyde (VI) avec un sel de lithium de l'hétérocycle (VII) :





Dans le cas où (X,Y) représente le couple d'atomes (NR<sub>4</sub>,N), R<sub>4</sub> étant tel que défini ci-dessus, on procède sensiblement suivant le schéma ci-dessus en utilisant la méthode de protection décrite par Katritzky et al. : Alan R. Katritzky, Ping Lue and Kunihiro Akutagawa, *Tetrahedron* **45**,13, (1989), 4253-4262. La fonction NH du noyau pyrazole est protégée par du formaldéhyde afin d'éviter une N-alkylation. Le pyrazole N-protégé résultant est traité par du nButyl lithium pour conduire au sel de lithium qui en présence d'aldéhyde (VI) permet d'accéder aux produits de formule (IIb)

Lorsque X = S et Y = N, le produit (IIb) est obtenu en suivant les méthodes décrites dans les articles suivants : A. J. Layton and E. Lunt J. Chem. Soc C 1968, 611-614 et Ashton, Michael J and al. J. Med. Chem., 27, 10, 1984, 1245-1253. L'isothiazole (VIII) est traité par du n-butyl lithium pour conduire au sel de lithium qui en présence d'aldéhyde (VI) permet d'accéder à une 5-alkylation pour répondre aux produits de formule (IIb<sub>2</sub>).



Avantageusement, selon l'invention, les procédés ci-dessus s'appliquent au cas où n=0.

Avantageusement, selon l'invention le traitement du produit (II) en milieu alcoolique basique se caractérise en ce que l'alcool dans lequel se fait la déshydratation et la cristallisation est de l'éthanol, du méthanol ou de l'alcool

isopropylique. Avantageusement encore, la base qui est additionnée à l'alcool est de la soude sous forme d'une solution aqueuse. De préférence la solution aqueuse de soude est une solution de concentration comprise entre 0,1M et 5M, avantageusement entre 0,5M et 4M, encore plus avantageusement entre 1M et 3M.

- 5 De façon préférentielle, le procédé comporte les étapes suivantes :  
dissolution du produit (II) dans de l'alcool au reflux ; addition de la base jusqu'à précipitation du composé (I) ; addition d'alcool, toujours au reflux jusqu'à solubilisation du précipité ; refroidissement de la solution qui entraîne la cristallisation de (I) ; filtration et lavage des cristaux.

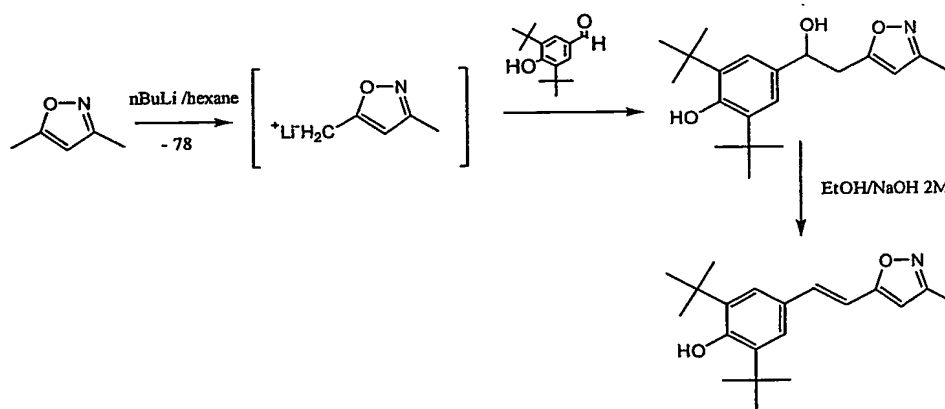
10

### EXEMPLES

#### I Synthèse de l'(E)-5-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)vinyl]-3-méthylisoxazole

##### 1.1 Schéma Réactionnel :

15



##### 1.2 Réactifs

Les quantités de réactif sont exposées dans le tableau 1 ci-dessous

20

**Tableau 1**

Réactifs	PM g/mole	Eq	mmol	Quantité
3,5-diméthylisoxazole	7.12 (d= 0.99)	2.1	257.13	25 g
n-butyllithium dans hexane	2.5 M	2.1	257.413	100 ml
3,5-di-tert-butyl-4 hydroxybenzaldehyde	234.34		122.577	28.724 g
THF			450 ml	

**1.3 Mode opératoire :**

- A une solution de 3,5-diméthylisoxazole (25 g) dans le THF (200 ml) refroidie à - 78°C est ajouté (en 45 minutes) goutte à goutte le n-butyllithium (100 ml). Après 1 heures d'agitation à - 78°C; le 3,5 di-tert-butyl-4 hydroxybenzaldehyde (27.724 g) en solution dans le THF (250 ml) est ajouté goutte à goutte en 3 heures. En fin d'addition, le mélange réactionnel est laissé 2h30 sous agitation à - 78°C.

L'avancement de la réaction est suivi par chromatographie sur couche mince :

Hexane/AcOEt	Rf aldéhyde	Rf produit (I)	Rf produit (II)
90/10	0.53	0.4	0.06
80/20		0.6	0.21

Lorsque l'aldéhyde a été consommé, on procède au traitement

suivant :

- Concentration des solvants (THF / hexane) par évaporation sous vide,
- Reprise du milieu avec 200 ml d'acétate d'éthyle,
- Lavage par 2 fois par 100 ml H<sub>2</sub>O (pH phase aqueuse 7),

- Concentration sous vide.

La seconde partie du procédé, conformément à l'invention comporte les étapes suivantes :

- a) Recristallisation/déshydratation EtOH / NaOH 2M
- 5
- Ajout de 100 ml d'éthanol, le mélange est porté au reflux
  - Ajout de NaOH 2M jusqu'à précipitation du produit (I) (environ 100 ml)
  - Ajout d'éthanol jusqu'à la solubilisation de (I)
  - Filtration et lavage des cristaux par 100 ml d'H<sub>2</sub>O et 100 ml d'hexane.

10 Le (E)-5-[2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)vinyl]-3-methylisoxazole est obtenu avec un rendement global par rapport au produit de départ qui varie entre 50 % et 86 %.

- b) Eventuellement on procède ensuite à une recristallisation par EtOH (8ml/g)

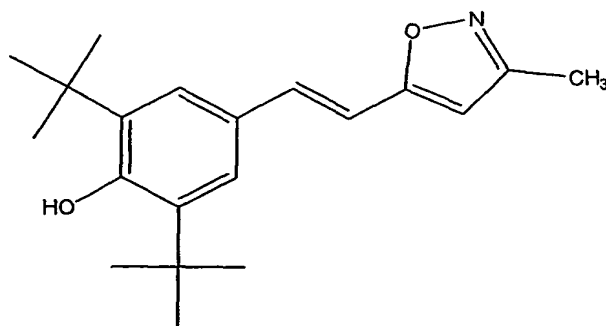
Masse obtenue : 23.2 g / Rendement global : 58 %

15 **II - Analyse du (E)-5-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)vinyl]-3-méthylisoxazole**

**2.1 Etude structurale**

Formule développée de l'(E)-5-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)vinyl]-3-methylisoxazole :

20



### 2.1.1 Spectre infra-rouge

Le spectre infra rouge est réalisé entre 4000 et 400  $\text{cm}^{-1}$  sur une pastille de KBr contenant environ 1 % d'(E)-5-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)vinyl]-3-méthylisoxazole

5 Les principaux pics observés sont :

3500  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{O}-\text{H}}$

2850 - 2950  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{C}-\text{H}}$  (tBu,  $\text{CH}_3$ , CH)

1640, 1570 et 1440  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  et  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$

1230 et 1100  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{C}-\text{O}}$

10 960  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{N}-\text{O}}$

Le spectre I.R. est conforme à la structure attendue.

### 2.1.2 Spectre RMN

Le spectre  $^1\text{H}$  RMN est réalisé sur une solution dans le chloroforme deutéré avec un spectromètre 200 MHz.

Pics des solvants : TMS : 0 ppm;  $\text{H}_2\text{O}$  : 1,55 ppm;  $\text{CHCl}_3$  : 7,24 ppm.

5

Les pics du composé sont analysés dans le tableau 2 ci-dessous:

**Tableau 2 :**

Déplacement chimique	Multiplicité	Intégration	Attribution
1,45 ppm	singulet	18 H	2 tBu
2,3 ppm	singulet	3H	$\text{CH}_3$ en position 6
5,4 ppm	singulet	1H	OH
6,0 ppm	singulet	1H	$\text{H}_5$
6,75 ppm	doublet	1H	$\text{H}_4$ avec $J \text{ H}_3\text{-H}_4 = 16 \text{ Hz}$
7,2 ppm	doublet	1H	$\text{H}_3$
7,3 ppm	singulet	2 H	$\text{H}_1$ et $\text{H}_2$

Le spectre RMN est en conformité avec la structure attendue.

### 2.1.3 Spectre de masse

Le spectre de masse est réalisé en ionisation "FAB positive" avec le NBA (Alcool 3-nitrobenzylique) pour matrice.

On observe les ions suivants (tableau 3) :

5

**Tableau 3**

m/z	Attribution
313	M <sup>+</sup>
314	(M + H) <sup>+</sup>
627	(2 M + H) <sup>+</sup>

Le spectre de masse est en conformité avec la structure attendue.

### 2.1 Identification

#### 2.2.1 Point de fusion

Le point de fusion a été mesuré sur différents lots, les résultats sont résumés dans le tableau 4 ci-dessous :

10

**Tableau 4**

N° Lot	Aspect	Point de fusion	Pureté
MC00III17	Grains blancs	189 °C	99.5%
DG00IV53	Cristaux blancs	191°C	100.7%
DG00IV42	Cristaux blancs	189°C	100.7%
DG00IV52	Flocons blancs jaunes	190°C	99.8%
MC00III11	Grains blancs jaunes	186°C	97.6%
MC99II159	Grains blancs jaunes	189°C	100.3%
DG01V21	Grains jaunes beiges	188°C	97.4%
DG01V20.3	Cristaux jaunes beige	191°C	96.7%
DG01V20.2	Grains rosés	187°C	91.2%

On constate que le point de fusion de l'(E)-5-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)vinyl]-3-méthylisoxazole se situe dans la plage 185 – 193 °C.

15

Excepté le lot DG01V20.2, tous les lots ont une pureté supérieure à 95% quel que soit l'aspect de la poudre.

### 2.2.2 CCM

L'analyse CCM est réalisée dans les conditions suivantes :

- Plaque de silice F<sub>254</sub>
- Echantillon : 100 µl de solution à 0,4 mg/ml dans MeOH
- Témoign à 1% : 20 µl de solution à 0.02 mg/ml
- Témoign à 5% : 100 µl de solution à 0.02 mg/ml
- Focalisation : MeOH
- Elution : Hexane 90/10 Acétate d'éthyle
- Migration : environ 5 cm
- Révélation : UV 254 nm et solution à 5 % de FeCl<sub>3</sub> dans HCl 0,5

M (EtOH à 95%)

- Résultats :

• 254 nm : l'(E)-5-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)vinyl]-3-méthylisoxazole présente une tache de forte intensité à R<sub>f</sub> : 0,30. Le produit de dégradation présente également une tache à R<sub>f</sub> : 0,34.

• Révélateur FeCl<sub>3</sub> : On obtient une tache brune orangée pour l'(E)-5-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)vinyl]-3-méthylisoxazole au même R<sub>f</sub> sur fond orangé pour la plaque.

### 2.2 Dosage

#### 2.3.1 Perte à la dessiccation

La perte à la dessiccation permet de déterminer la teneur en eau et en solvant organique. Elle est déterminée sur 1 g si possible à l'étuve à 100-105°C pendant 3 h ou jusqu'à poids constant.

Dans un cristalliseur préalablement desséché, on introduit une pesée d'échantillon de l'ordre de 1 g puis on dispose celui-ci dans une étuve thermostatée à 100-105°C pendant 3 h. On laisse refroidir le cristalliseur au dessiccateur jusqu'à température ambiante. On pèse le cristalliseur et on calcule la perte en % par la formule suivante :

$$\text{Perte (\%)} = \frac{(P-m) \times 100}{P}$$

Avec P : pesée introduite



m : masse après étuvage

### 2.3.2 Dosage par HPLC

#### Principe :

La technique HPLC en isocratique permet le dosage de l'(E)-5-[2-  
5 (3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)vinyl]-3-méthylisoxazole dans des conditions de  
spécificité par rapport au deux précurseurs de synthèse, à une impureté de synthèse  
inconnue ainsi qu'au produit de dégradation par les UV.

#### Méthode :

La pureté de l'(E)-5-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)vinyl]-3-  
10 méthylisoxazole est déterminée en HPLC isocratique par étalonnage externe et  
exprimée par rapport à la substance sèche.

#### Mode opératoire :

##### Matériel :

Colonne : Lichrosphère C18, 5 µm, 100Å°, 125x4mm + précolonne  
15 (4x4 mm)

Phase mobile : 250 H<sub>2</sub>O + 750 MeOH (solvants HPLC)

Débit : 1 ml/mn

Température ambiante

Détecteur : 240 nm

20 Volume d'injection : 25 µl

Intégrateur : ST=25mn, CS=2,5, SP=400, Noise=2, Sens=40, Att=4

Chaine Merck : Pompe type L-6200A

Injecteur type AS-2000A

Détecteur type L-4250

25 Intégrateur type D-2500

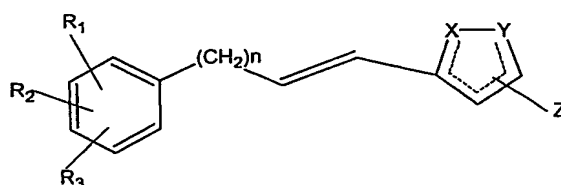
Le témoin d'(E)-5-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)vinyl]-3-  
méthylisoxazole a été synthétisé, purifié et séché au laboratoire.

#### Résultats :

L'analyse HPLC permet de vérifier que la pureté du produit obtenu  
30 par le procédé selon l'invention est supérieure à 98%.

**REVENDICATIONS**

1°) Procédé de synthèse de dérivés répondant à la formule (I) :



(I)

dans laquelle :

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , en position 2, 3, 4, 5, ou 6 du noyau phényl, identiques ou différents, sont choisis parmi : l'atome d'hydrogène ; les alkyles en  $C_1-C_6$  ; les alcényles en  $C_2-C_6$  ; les alcynyles en  $C_2-C_6$  ; les halogènes, les halogénoalkyles en  $C_1-C_6$  ; -OH ; les groupements -OR', -SH, -SR', -SeH, -SeR', -C(O)R', -NHC(O)R', -C(S)R', -NHC(S)R', -CN dans lesquels R' représente un groupement choisi parmi les alkyles en  $C_1-C_6$ , les alcényles en  $C_2-C_6$ , les alcynyles en  $C_2-C_6$  ; les groupements -C(O)OR'', -OC(O)R'', -NR''R''' dans lesquels R'' et R''', identiques ou différents, représentent un groupement choisi parmi l'atome d'hydrogène, les alkyles en  $C_1-C_6$ , les alcényles en  $C_2-C_6$ , les alcynyles en  $C_2-C_6$  ;

X et Y représentent un couple d'atomes choisi parmi : (NR<sub>4</sub>, N) (cycle pyrazole), (O, N) (cycle isoxazole), (S, N) (cycle isothiazole), R<sub>4</sub> étant choisi parmi : l'atome d'hydrogène ; les alkyles en  $C_1-C_6$  ; les groupements CH<sub>2</sub>-OR<sub>5</sub>, les groupements C(O)OR<sub>5</sub> dans lesquels R<sub>5</sub> est choisi parmi l'atome d'hydrogène, un groupement alkyle en  $C_1-C_6$ , un groupement benzyle ;

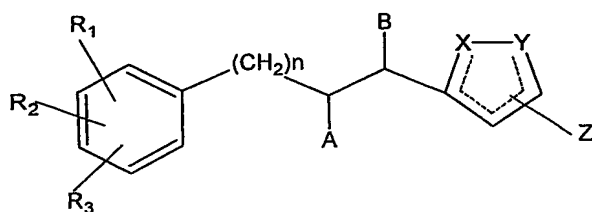
l'hétérocycle est relié au noyau phényl par sa position 3 ou 5 dans le cas du cycle pyrazole, par sa position 5 dans le cas des cycles isoxazole et isothiazole ;

n représente un entier choisi parmi 0, 1, 2, 3, 4, 5 et 6 ;

Z, en position 3 ou 4 du cycle isoxazole, pyrazole ou thioxazole, représente un groupement choisi parmi : l'atome d'hydrogène ; les alkyles en  $C_1-C_6$  ; les alcényles en  $C_2-C_6$  ; les alcynyles en  $C_2-C_6$  ; les halogènes ; les halogénoalkyles en  $C_1-C_6$  ; -OH ; les groupements -OR', -SH, -SR', -SeH, -SeR', -C(O)R', -NHC(O)R',

C(S)R', -NHC(S)R', -CN dans lesquels R' représente un groupement choisi parmi les alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, les alcényles en C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, les alcynyles en C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ; les groupements -C(O)OR'', -OC(O)R'', -NR''R''' dans lesquels R'' et R''', identiques ou différents représentent un groupement choisi parmi l'atome d'hydrogène, les alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 5 les alcényles en C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, les alcynyles en C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, ce procédé étant caractérisé en ce qu'il comporte au moins une étape consistant à traiter le produit répondant à la formule (II) ci-dessous dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X, Y, Z et n ont la même définition que dans la formule (I) ci-dessus, dans de l'alcool en présence d'une base pour obtenir le produit de formule (I) :

10



(II)

A et B étant choisis de telle sorte que l'un de A et de B est H, l'autre étant -OH.

15 2°) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'une au moins des conditions ci-dessous est remplie :

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, sont en position 3, 4, ou 5 du noyau phényl ;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, sont choisis parmi : l'atome d'hydrogène ; les alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ; les halogènes ; les halogénoalkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ; -OH ; les groupements -OR',  
 20 dans lesquels R' représente un groupement choisi parmi les alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ; les groupements -OC(O)R'', dans lesquels R'' représente un groupement choisi parmi l'atome d'hydrogène, les alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ;

X = O, Y = N ;

n=0 ;

25 Z est en position 3 de l'hétérocycle,

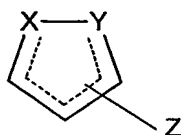
Z représente un groupement choisi parmi : les alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ; les halogènes ; les halogénoalkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

3°) Procédé selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce que les conditions ci-dessous sont remplies :

A=OH, B=H.

4°) Procédé selon la revendication 2 ou la revendication 3, caractérisé en ce que l'une au moins des conditions ci-dessous est remplie :

l'hétérocycle représenté par la formule :



est un dérivé Z-substitué de 5-isoxazole ;

10 R<sub>1</sub> en position 3 est un groupement tert-butyle ;

R<sub>2</sub> en position 4 est une groupement hydroxyle ;

R<sub>3</sub> en position 5 est un groupement tert-butyle ;

Z en position 3 est un groupement méthyle.

5°) Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que le produit  
15 (I) est le (E)-5-[2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)vinyl]-3-methylisoxazole.

6°) Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'alcool dans lequel se fait la déshydratation et la cristallisation est de l'éthanol, du méthanol ou de l'alcool isopropylique

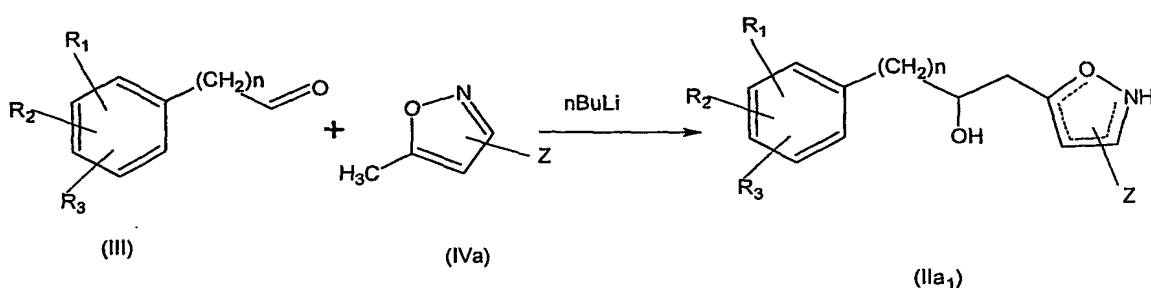
7°) Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes,  
20 caractérisé en ce que la base qui est additionnée à l'alcool est de la soude sous forme d'une solution aqueuse.

8°) Procédé selon la revendication précédente, caractérisé en ce que la solution aqueuse de soude est une solution de concentration comprise entre 0,1M et 5M, avantageusement entre 0,5M et 4M, encore plus avantageusement entre 1M et  
25 3M.

9°) Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comporte les étapes suivantes : dissolution du produit (II) dans de l'alcool au reflux ; addition de la base jusqu'à précipitation du composé (I) ;

addition d'alcool, toujours au reflux jusqu'à solubilisation du précipité ; refroidissement de la solution qui entraîne la cristallisation de (I) ; filtration et lavage des cristaux.

- 10°) Procédé selon la revendication 1 comportant une étape de  
 5 préparation d'un composé de formule (II) tel que défini à la revendication 3, et dans lequel  $X = O$  et  $Y = N$ , caractérisé en ce que l'on fait réagir l'aldéhyde (III) et le sel de lithium de l'hétérocycle (IVa) pour obtenir le dérivé (IIa<sub>1</sub>) :



- 10 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et Z ayant la même définition que dans la formule (II).

- 11°) Procédé selon la revendication 1 comportant une étape de  
 préparation d'un composé de formule (II) tel que défini à la revendication 3, et dans lequel (X,Y) représente (S, N) ou (NR<sub>4</sub>, N), R<sub>4</sub> ayant la même définition que dans la  
 15 formule (II), caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé du phényl oxirane (V) sur le sel de lithium du dérivé 5-isothiazole (composé (IV) avec  $X = S$  et  $Y = N$ ) ou sur le sel de lithium du dérivé 5-pyrazole (composé (IV) avec  $(X,Y) = (NR_4, N)$ ), suivant le schéma ci-dessous :

